



REC'D 23 JUL 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

102 30 558.7

Anmeldetag:

5. Juli 2002

Anmelder/Inhaber:LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,
Andernach/DE**Bezeichnung:**Kombinationstherapie und Mittel zu seiner Durch-
führung**IPC:**

A 61 K, A 61 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 30. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Joost

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Kombinationstherapie und Mittel zu seiner Durchführung

5 Die Erfindung betrifft die Applikation von Arzneistoffen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger Behandlung mittels eines Aerosols (Spray, Dosieraerosol, Arzneimitteldosieraerosol), wobei die Wirkung des Arzneimittels ohne oder nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Kombination zur Behandlung von
10 schweren oder chronischen Schmerzen, da auch bei Basistherapie so genannte Durchbruchsschmerzen auftreten können, die eine rasche Gabe von Arzneistoffen, in diesem Falle Analgetika, erfordern. Die Kombinationstherapie umfasst somit eine Dauerverabreichung eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) zur Basisversorgung eines Patienten mit einem pharmazeutischen Wirkstoff und eine
15 anfängliche Verabreichung des selben pharmazeutischen Wirkstoffs mittels eines Aerosols. Hierdurch kann die bei einer Therapie mit einem TTS beobachtete lag-time verkürzt werden. Offenbart wird auch ein Set umfassend ein TTS und ein Aerosol für diese Kombinationstherapie.

20 Den zweifellos großen Vorteilen, die die transdermale Applikation von Arzneistoffen (pharmazeutischen Wirkstoffen, Pharmaka) aufweist, steht oft als Nachteil nicht nur die qualitative und quantitative Limitierung von Arzneistoffen, die über die Haut aufgenommen werden kann, gegenüber, sondern auch, dass die Resorption durch die Haut nur mit großer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Dem Fachmann ist bekannt,
25 dass die Haut kein Resorptionsorgan ist, sondern vielmehr die Aufgabe hat, das Eindringen von Fremdkörpern, also auch von Arzneistoffen, zu verhindern. Da dem Fachmann dieser Tatbestand bekannt ist, wurde der Begriff der sog. lag-time geprägt. Hierunter versteht man die Zeit, die zwischen der ersten Applikation eines transdermal applizierbaren Arzneimittels, z. B. eines Transdermalen
30 Therapeutischen Systems (TTS), und dem ersten Auftreten einer messbaren Plasmakonzentration bzw. dem ersten Auftreten der erwarteten physiologischen Wirkung des Pharmakons liegt. Diese lag-time ist dann besonders kritisch, wenn ein Arzneistoff nicht nur chronisch zur Daueranwendung, d. h. über einen längeren Zeitraum appliziert werden soll, sondern wenn gleichzeitig auch gefordert ist, dass

seine Wirkung möglichst unmittelbar nach der ersten Applikation des Arzneimittels eintreten soll, z. B. bei der Gabe von zentral wirksamen Schmerzmitteln. Zwar lässt sich die nachteilige lag-time dadurch umgehen bzw. verkürzen, dass man bei der erstmaligen Applikation eines TTS oder bei durchbrechenden Schmerzen zusätzlich ein Arzneimittel mit schneller Wirkstofffreisetzung verabreicht, z. B. eine orale Lösung oder eine intravenöse Injektion. Eine solche kombinierte Applikation ist jedoch nicht unproblematisch, da eine intravenöse Injektion zwingend von einem Arzt vorgenommen werden muss. Die Gabe von Tabletten bei gleichzeitiger Applikation von TTS ist auch nicht hilfreich, da auch die orale Absorption von Opiaten nur verzögert einsetzt. Eine Alternative wäre die Gabe von Lösungen; nachteilig ist hier aber, dass dem Patienten die Dosierung überlassen wird, was im Falle von Opiaten problematisch ist (Suchtpotential der Opiate).

Daher wurde gleichzeitig mit Beginn der Entwicklung der Therapie mittels dermalen bzw. transdermalen Applikation nach Wegen gesucht, den durchbrechenden Schmerz dadurch zu behandeln, dass die TTS mit Ultraschall oder durch Wärmeentwicklung behandelt werden. Diese Verfahren haben den Nachteil, dass sie nicht einfach sind. Sie haben sich daher in der Praxis nicht durchgesetzt, denn bisher gibt es weder ein Ultraschall unterstütztes TTS noch ein TTS, das mit einem Wärmeelement ausgerüstet ist.

Andere Möglichkeiten zur Erhöhung der Resorptionsrate von Arzneistoffen bestehen im Entfernen des Stratum Corneums durch Laserbehandlung oder durch wiederholtes Aufkleben und Abreißen von Klebestreifen, dem sog. Stripping. Diese beiden Behandlungsmethoden verkürzen zwar ebenfalls die lag-time, bei diesen Verfahren ist jedoch nachteilig, dass nicht nur das erwünschte Penetrieren des Arzneistoffs, sondern auch ein unerwünschtes Eindringen anderer Bestandteile des Arzneimittels sowie von Mikroorganismen, wie Bakterien, Pilzsporen etc. in den menschlichen Körper erleichtert wird. Das Verfahren hat ferner den Nachteil, dass das TTS abgenommen werden muss um die Haut zu „strippen“. Unter Fachleuten ist aber bekannt, dass das Abziehen eines TTS zum Verlust der Klebkraft führt, da die oberste Hautschicht ebenfalls mit entfernt wird, die auf dem Kleber des TTS ruht.

BEST AVAILABLE COPY

Ein weiterer Weg, die dermale Resorptionsgeschwindigkeit zu verbessern, besteht in der Anwendung von Strom. Dieses unter dem Begriff Iontophorese bekannte Verfahren kann, wie dem medizinischen Fachmann bekannt ist, nicht schmerzfrei angewendet werden. Ebenfalls nicht schmerzfrei angewandt werden kann das
5 sogenannte Stachelpflaster. Diese Form eines dermalen Arzneimittels wird mit Kanülen, die die Haut durchdringen, am Körper fixiert. Die Wirkstoffabgabe erfolgt durch die Kanülen, die gleichzeitig als Fixierhilfe dienen. Es ist offensichtlich, dass hierbei nicht mehr von dermaler bzw. transdermaler Applikation im klassischen Sinne des Wortes die Rede sein kann, sondern von subkutaner Injektion eines
10 Arzneistoffes, mit all ihren bekannten Nachteilen (Notwendigkeit von sterilen Kanülen, keine protahierte Abgabe etc.).

Eine auf den ersten Blick interessante Alternative stellt die sogenannte Phonophorese oder Sonophorese dar. Darunter versteht man die Einschleusung von
15 Arzneistoffen durch die lebende Haut in darunter gelegene Gewebe mittels Ultraschall. Über eine Anzahl von verschiedenen Studien in Orthopädie und Sportmedizin hinaus ist eine routinemäßige therapeutische Anwendung nicht bekannt.

20 Die Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Therapieverfahrens und eines Mittels zur Durchführung dieses Verfahrens, bei dem ein Arzneistoff einem Patienten zur Daueranwendung, d. h. über einen längeren Zeitraum verabreicht werden soll, wobei gleichzeitig die Wirkung möglichst unmittelbar nach der ersten Verabreichung eintreten soll. Mit anderen Worten: Die lag-time soll minimiert werden.
25 Weiterhin soll in Zeiträumen, die während der Daueranwendung auftreten und durch einen erhöhten Arzneistoffbedarf gekennzeichnet sind, eine zusätzliche Arzneistoffgabe mit minimaler lag-time bewerkstelligt werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren, das die gleichzeitige
30 Verabreichung (Applikation) eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) mit einem ersten Arzneistoff und eines Sprays (Aerosol), das entweder den selben Arzneistoff enthält wie das TTS oder einen zweiten Arzneistoff, der zumindest für die selbe Indikation geeignet ist, umfasst. Während anschließend ein TTS für die Daueranwendung über einen längeren Zeitraum verabreicht werden kann (zur

Deckung des Basisbedarfs), wird das Aerosol einmalig zu Beginn der Therapie und ggf. zusätzlich in Zeiträumen, die während der Daueranwendung auftreten und durch einen erhöhten Arzneistoffbedarf gekennzeichnet sind, für eine Bolusgabe eingesetzt.

5.

In einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens wird dieses zur Behandlung von Schmerzen angewendet. Bei diesen Schmerzen kann es sich um chronische und / oder akute Schmerzzustände handeln.

- 10 Im Nachfolgenden sollen die verwendeten Fachbegriffe näher erläutert werden. Dem Fachmann ist der Begriff Arzneimittel bekannt. Hierunter versteht man Stoffe oder Stoffgemische für die Human- oder Tiermedizin. Sie bestehen aus dem oder den pharmazeutischen Wirkstoffen sowie weiteren üblichen Bestandteilen, die diesen Wirkstoff pharmazeutisch verwendbar machen. Die pharmazeutischen Wirkstoffe, die
- 15 erfindungsgemäß genutzt werden können, sind solche, die transdermal applizierbar sind, da auch diese erwarten lassen, dass sie über die Mukosa des Mundes, der Lungen oder der Nasenschleimhaut rasch resorbiert werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die Wirkstoffe, vorzugsweise Opioide hochwirksam sind, d. h. dass die Tagesdosis im Milligrammbereich liegt und dass ihre pharmazeutisch akzeptablen
- 20 Salze gut wasserlöslich sind (vorzugsweise größer 10 %).

- Mit Analgetika sind im Sinne der vorliegenden Erfindung Arzneistoffe gemeint, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern oder unterdrücken. Hierzu zählen insbesondere zentral angreifende stark wirksame Analgetika, die sog.
- 25 Opioide. Zu dieser Gruppe von pharmazeutischen Wirkstoffen zählen u. a. Morphin, Heroin und weitere Derivate des Morphins. Dihydromorphinderivate, wie Hydromorphon, Oxycodon, Morphinanderivate wie Levorphanol, Buprenorphin, Analgetika der Pethidin Gruppe, wie Pethidin, Ketobemidon, Methadon und Derivate wie Levomethadon, Dextromorphan, Fentanyl und seine Derivate,
- 30 Benzomorphinderivate wie Pentazozin und Phenylaminocyclohexylderivate wie Tilidin.

Es liegt auf der Hand, dass die praktische Anwendung der vorliegenden Erfindung von besonderer Bedeutung für die Gabe von Analgetika ist, da es im akuten

Schmerzzustand für den Patienten unzumutbar ist, bis zum Ende der lag-time zu warten bis die Wirkung des Arzneimittels einsetzt. In einem solchen Fall kommt als akzeptable lag-time ein Zeitraum von bis zu wenigen Minuten in Frage.

- 5 Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur transdermalen Therapie umfasst ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen ersten Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und ein Spray (Aerosol), das diesen ersten Wirkstoff oder ggf. einen anderen Wirkstoff, der zumindest für dieselbe Indikation geeignet ist, vorzugsweise in Form eines gut wasserlöslichen Salzes
- 10 enthält. Die Vorrichtung liegt vorzugsweise als ein Set vor, das mindestens ein TTS und mindestens ein Aerosol enthält. In einer weiteren Ausführungsform ist das TTS schichtförmig aufgebaut und kann eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers, eine poröse Schicht oder eine Schicht aus einem Hydrogel enthalten. Die Vorrichtung kann als pharmazeutischen Wirkstoff mit geringer
- 15 Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum enthalten.

Beim Aerosol kann es sich, ohne die Erfindung einzuschränken, um ein Nasenspray oder ein Spray zur oralen Gabe handeln. Bei dem ggf. verwendeten anderen Wirkstoff kann es sich um ein pharmakologisch gleichwirkendes Arzneimittel

20 handeln, im Fall von Analgetika z. B. um ein anderes Opioid.

Die Erfindung wird durch das folgende Beispiel erläutert. Ein Buprenorphin enthaltendes TTS, wie in der DE 39 39 376 beschrieben, wird einem Schmerzpatienten appliziert. Gleichzeitig erhält der Patient ein Spray zur nasalen

25 oder oralen Applikation, das eine 10 %-ige wässrige Lösung von Buprenorphintartrat und einem Verdickungsmittel (Kollidon) enthält. Die hohe Konzentration des Arzneistoffes in dem Spray ermöglicht es, dass der Patient bei durchbrechenden Schmerzen durch die Gabe eines oder mehrerer Dosierstöße in den Rachenraum oder in die Nase durch rasche Resorption des wasserlöslichen Salzes eine

30 unmittelbare Erleichterung im akuten Schmerzzustand erfährt.

Zusammenfassung

- 5 Es wird eine Kombinationstherapie beschrieben, die eine Dauerverabreichung eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) zur Basisversorgung eines Patienten mit einem pharmazeutischen Wirkstoff und eine anfänglichen Verabreichung desselben pharmazeutischen Wirkstoffs mittels eines Sprays umfasst. Hierdurch kann die bei einer Therapie mit einem TTS beobachtete lag-time verkürzt
- 10 werden. Offenbart wird auch ein Set umfassend ein TTS und ein Spray für diese Kombinationstherapie.

Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Verabreichung eines pharmazeutischen Wirkstoffs an einen Patienten, der auf die Verabreichung dieses Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum angewiesen ist, umfassend
- 10 a) Applizieren eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TTS) enthaltend den besagten Wirkstoff zu Beginn des längeren Zeitraums, und
- b) gleichzeitiges, einmaliges Verabreichen dieses Wirkstoffs oder eines anderen Wirkstoffs, der für dieselbe Indikation geeignet ist, in Form eines Aerosols.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass während des längeren Zeitraums in regelmäßigen Abständen weitere Transdermale Therapeutische Systeme zur Aufrechterhaltung des Basisversorgung des Wirkstoffs verabreicht werden.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass während des längeren Zeitraums mindestens ein Zeitabschnitt mit einem erhöhten Bedarf des Wirkstoffs für den Patienten auftritt, dadurch gekennzeichnet, dass während dieses mindestens einen Zeitabschnitts ein mindestens einmaliges weiteres Verabreichen dieses Wirkstoffs oder eines anderen Wirkstoffs, der für dieselbe Indikation geeignet ist, in Form eines Aerosols als Bolusgabe erfolgt.
- 25 4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Patient, der auf die Verabreichung eines Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum angewiesen ist, unter den Symptomen von Schmerzen, Asthma, Diabetes, Herzinfarktrisiko, Nikotinentwöhnung oder Parkinson'scher Krankheit leidet.
- 30 5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um ein Analgetikum, ein Broncholytikum, ein Antidiabetikum, einen Vasodilator, ein Entwöhnungsmittel oder ein Parkinsonmittel handelt.

6. Set umfassend ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen ersten Wirkstoff und ein Aerosol enthaltend den ersten Wirkstoff oder einen anderen Wirkstoff, der für die selbe Indikation geeignet ist.

7. Set nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Wirkstoff aus der Gruppe umfassend Analgetika, Broncholytika, Antidiabetika, Vasodilatoren, Entwöhnungsmittel und Parkinsonmittel ausgewählt ist.

8. Verwendung eines pharmazeutischen Wirkstoffs zur Herstellung eines Sets aus:

a) mindestens einem Transdermalen Therapeutischen System (TTS) enthaltend diesen Wirkstoff, und

b) mindestens einem Aerosol enthaltend denselben Wirkstoff oder einen anderen Wirkstoff, der für die selbe Indikation geeignet ist, zur Behandlung eines Patienten, der auf die Verabreichung dieses Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum angewiesen ist, wobei das Transdermale Therapeutische System (TTS) und gleichzeitig der besagte Wirkstoff oder der andere Wirkstoff, der für dieselbe Indikation geeignet ist, in Form eines Aerosol zu Beginn des längeren Zeitraums appliziert werden.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Patient, der auf die Verabreichung eines Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum angewiesen ist, unter den Symptomen von Schmerzen, Asthma, Diabetes, Herzinfarktrisiko, Nikotinentwöhnung oder Parkinson'scher Krankheit leidet.

10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um ein Analgetikum, ein Broncholytikum, ein Antidiabetikum, einen Vasodilator, ein Entwöhnungsmittel oder ein Parkinsonmittel handelt.